

## **RELEVÂNCIA DA UTILIZAÇÃO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS ASSOCIADO AO BIO-OSS® EM LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR: REVISÃO SISTEMÁTICA**

### **RELEVANCE OF THE ASSOCIATION OF PLATELET-RICH PLASMA AND BIO-OSS® ON SINUS LIFT: SYSTEMATIC REVIEW**

**Luis Eduardo Benevides de Moraes**  
Especialista em Implantodontia;  
Especialista em Cirurgia e  
Traumatologia Bucomaxilofacial

Prof. Associada Cirurgia Bucal (UFF);  
Coordenadora do Programa de Pós-  
Graduação em Odontologia - Strito  
Sensu (UFF)

**Gustavo Vicentis de Oliveira  
Fernandes**  
Doutorando em Odontologia;  
Mestre em Ciências Médicas;  
Especialista em Implantodontia;  
Prof. Periodontia (Universo);  
Prof. Implantodontia (ABO);  
Prof. Cirurgia (Ivolution IMPerio,  
Niterói)

**José Mauro Granjeiro**  
Pesquisador Sênior em Metrologia e  
Qualidade (INMETRO);  
Doutor em Química;  
Mestre em Biologia Celular e  
Estrutural;  
Prof. Adjunto (UFF)

**Mônica Diuana Calasans-Maia**  
Doutora em Patologia;  
Especialista e Mestre em Cirurgia e  
Traumatologia Bucomaxilofacial;

**Autor correspondente:**  
Gustavo V. O. Fernandes  
[gustfernandes@gmail.com](mailto:gustfernandes@gmail.com)

#### **RESUMO**

O advento da osseointegração e dos implantes dentários revolucionaram o tratamento e a reabilitação protética de pacientes edêntulos totais e parciais. Obstáculos anatômicos tais como o seio maxilar pneumatizado impediam a instalação imediata de implantes. Com o avanço da implantodontia, técnicas cirúrgicas para a reconstrução de rebordos, tais como o levantamento de seio maxilar, foram introduzidas, ampliando as possibilidades de tratamento. Esta técnica consiste no ganho ósseo a partir do assoalho do seio maxilar com a colocação de um material de enxertia. Para melhorar a reparação óssea, diversos estudos avaliaram os efeitos dos fatores de crescimento e de diferenciação tais como PDGF, VEGF, TGF, EGF, entre outros. Estes fatores são produzidos pelas plaquetas. O plasma rico em plaquetas (PRP), um concentrado autógeno de plaquetas humanas, vem sendo utilizado com destaque na prática clínica há

mais de 15 anos a fim de otimizar a neoformação óssea quando associado aos enxertos. No entanto, ainda existe uma grande controvérsia acerca de sua eficácia.

Assim, o objetivo deste estudo foi realizar a revisão sistemática da literatura sobre a eficácia do PRP associado ao xenoenxerto Bio-Oss® (osso bovino desproteinizado) em cirurgias de levantamento de seio maxilar. A busca com palavras-chaves [(PRP) OR (Platelet-Rich Plasma) AND Sinus Lift) OR (Sinus Lifting) OR (Sinus Augmentation) AND (Bio-Oss)] na base de dados PubMed retornou 189 artigos dos quais inicialmente foram encontrados 9 artigos sobre o tema em questão. Destes, apenas 2 artigos foram enquadrados nos critérios de elegibilidade e foram incluídos para análise final e discussão. Constatou-se que diversos estudos apresentaram falhas metodológicas comprometendo a confiabilidade dos resultados. Nos artigos considerados, observou-se que os resultados são contraditórios. Em uma avaliação de qualidade dos estudos enquadrados para análise, um foi classificado como de baixo risco de viés e o outro foi classificado como de alto risco de viés. Conclui-se que há grande carência de artigos sobre este assunto e que novos estudos clínicos que há grande carência de artigos sobre este assunto e que novos estudos clínicos devem ser realizados com metodologias que considerem, por exemplo, randomização dos grupos e cegamento das análises.

**Palavras-Chave:** PRP, plaquetas, Bio-Oss, Levantamento de seio maxilar, Revisão Sistemática

## INTRODUÇÃO

A reabilitação protética da região de maxila posterior utilizando implantes osseointegrados é um dos grandes desafios da Implantodontia. Pacientes portadores de edentulismo parcial da maxila posterior apresentam frequente atrofia do rebordo alveolar e pneumatização do seio maxilar. Esta condição limita o volume ósseo disponível para a instalação dos implantes (OHYA et al., 2005). Em 1986, Tatum descreveu uma técnica cirúrgica conhecida como levantamento de seio maxilar com o objetivo de promover a reconstrução de rebordos atróficos e permitir a instalação de implantes em maxilas com dimensões ósseas até então consideradas insuficientes. A técnica consiste na realização de uma janela na região da parede lateral do seio maxilar após o descolamento de um retalho mucoperiosteal, elevação da membrana com o auxílio de curetas específicas e colocação de materiais de enxertia. Sabe-se que o “padrão ouro” de materiais para enxertia é o osso autógeno (MARX et al., 1998), porém

outros materiais também têm mostrado sucesso clínico, sendo opções que diminuem a morbidade pós-operatória, a dor e o trauma cirúrgico (CALASANS-MAIA et al., 2015).

Nas décadas de 1990 e 2000, autores como Anitua e Marx se notabilizaram por defenderem a utilização de um material derivado das plaquetas conhecido como Plasma Rico em Plaquetas (PRP) para melhorar a reparação dos tecidos em diversos procedimentos cirúrgicos (ANITUA, 1999; MARX, 2004). O PRP consiste em um concentrado autólogo de plaquetas humanas em um pequeno volume de plasma. As plaquetas além de serem fundamentais para a coagulação sanguínea também secretam, pelo menos, 7 fundamentais fatores de crescimento (PDGF $\alpha\alpha$ , PDGF $\alpha\beta$ , PDGF $\beta\beta$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, VEGF e EGF) que participam de maneira importante do processo de reparação dos tecidos.

Durante a cicatrização tecidual, as plaquetas são ativadas por contato com o colágeno exposto ao sangue após a lesão endotelial. Plaquetas secretam mediadores intercelulares armazenados e citocinas presentes no citoplasma. Liberam também um conteúdo presente em seus grânulos  $\alpha$  após a agregação (FONSECA et al., 2009). O PRP contém 3 proteínas presentes no sangue, conhecidas como moléculas de adesão celular: fibrina, fibronectina e vitronectina (KAKUDO et al., 2008). Estes autores defenderam que os componentes do PRP seriam capazes de acelerar e otimizar a reparação tanto de tecidos moles quanto de tecidos duros, o que despertou o interesse da comunidade científica sobre o potencial clínico da adição de fatores de crescimento em regiões onde a cicatrização se fazia necessária.

Um importante aspecto a ser abordado está relacionado ao protocolo de obtenção deste material. Estudos têm demonstrado que uma baixa concentração de plaquetas é insuficiente e uma alta concentração de plaquetas possui efeito inibitório no crescimento celular, mas os resultados ainda são contraditórios (WEIBRICH et al., 2004; KAWASUMI et al., 2008). Amable et al. (2013) após cuidadoso estudo para em uma tentativa de desenvolver e padronizar um método de obtenção de PRP, observaram que a atenção durante as etapas do preparo do material e variáveis como força de centrifugação, tempo e número de plaquetas podem influenciar o desempenho clínico do material de maneira importante. Os autores ainda citam que embora tenha sido considerado bem-sucedido, o protocolo desenvolvido deve ainda ser testado *in vitro* e em estudos clínicos.

Por outro lado, poucos estudos com desenho adequado, metodologia rigorosa, número mínimo de pacientes, quantificação do número de plaquetas presentes no

material, contagem média de plaquetas de indivíduos e tempo de acompanhamento foram realizados. Com o objetivo de elucidar e obter conclusões mais confiáveis sobre o PRP, algumas revisões sistemáticas da literatura foram realizadas, as quais ressaltaram a inexistência de evidência suficiente para defender a utilização do PRP em levantamentos de seio (MARTINEZ-ZAPATA et al., 2009). Outros autores constataram uma disparidade entre os desenhos de estudos existentes, técnicas cirúrgicas específicas utilizadas e as grandes variações nos métodos de mensuração dos resultados tornando a avaliação dos possíveis benefícios clínicos do material muito difícil, não sendo possível assegurar que o mesmo é capaz de melhorar a neoformação óssea (ARORA et al., 2010). A heterogeneidade dos métodos de avaliação e parâmetros para determinar os resultados obtidos, uma grande variedade de carreadores e biomateriais utilizados, juntamente com a falta de explicações sobre os métodos de randomização nos estudos, na visão de alguns autores aumenta os riscos de viés.

A análise preliminar da literatura científica evidencia estudos contraditórios sobre a eficácia do PRP em melhorar e acelerar a neoformação óssea em cirurgias de levantamento de seio. Alguns estudos apontaram para os benefícios do material, enquanto outros não demonstraram sua vantagem. A grande maioria dos estudos até o presente momento parece ter falhado no ponto de vista metodológico. Dificuldades de padronização nos métodos de mensuração dos resultados, desenhos de estudo pouco adequados, número de pacientes e tempo de acompanhamento insuficientes, além da dificuldade em revelar informações importantes sobre o método e protocolo de obtenção em si, não permitiram conclusões confiáveis e definitivas sobre a eficácia do PRP nos levantamentos de seio maxilar. Novos estudos devem ser realizados para elucidar dúvidas atuais sobre os reais benefícios do PRP.

O Bio-Oss® é um xenoenxerto de origem bovina amplamente utilizado em levantamentos de seio maxilar. Este material apresenta ampla comercialização, dominando aproximadamente 60% do mercado mundial da área. Por ser um material reconhecido e amplamente utilizado, uma investigação sobre a eficácia da associação com o plasma rico em plaquetas se faz necessária.

Desta forma, este trabalho revisou sistematicamente a literatura disponível na base PubMed com o objetivo de identificar artigos que permitissem avaliar a eficácia do PRP associado ao osso bovino inorgânico (Bio-Oss®) em levantamentos de seio maxilar e sua capacidade de melhorar a neoformação óssea, contribuindo assim para a melhor compreensão deste assunto por parte da comunidade científica.

## METODOLOGIA

Formulada a questão PICO (População, Intervenção, Comparação e Resultados) para a realização desta revisão de caráter clínico, foi formulada uma pergunta-chave antes da pesquisa na base de dados, sendo ela:

“O Plasma rico em Plaquetas é capaz de acelerar a regeneração óssea ou aumentar o nível ósseo quando associado ao osso bovino inorgânico (Bio-Oss®) nas cirurgias de levantamentos de seio maxilar em humanos?”

*População:* Pacientes saudáveis não portadores de doenças sistêmicas com maxila posterior edêntula que necessitam de procedimentos de levantamento de seio maxilar devido à deficiência de altura do osso residual entre o assoalho do seio maxilar e a crista óssea alveolar.

*Intervenção* – Levantamento de seio maxilar utilizando PRP associado ao Bio-Oss®.

*Comparação* – com grupo controle usando Biomaterial de enxertia (Bio-Oss®) isoladamente em pacientes.

### *Resultados*

- 1) **Primários** – Avaliação histológica/histomorfométrica do osso formado após o procedimento e avaliação radiográfica do osso formado.
- 2) **Secundários** – Taxas de sobrevivência e estabilidade dos implantes na região enxertada e aspectos relacionados à qualidade de vida (Morbidade).
- 3) **Resultados adversos** – Falhas dos implantes na região enxertada e outros efeitos adversos na cavidade oral (infecção, deiscência, não formação óssea e fibrose).

*Tipos de estudo:* Estudos randomizados controlados, estudos clínicos controlados, estudos clínicos prospectivos, série de casos, estudos multicêntricos, revisões sistemáticas da literatura e meta-análises.

### *Estratégia de Busca*

A fim de identificar artigos científicos no contexto da presente pesquisa foi realizada busca na base de dados PubMed com a finalidade de buscar estudos

relacionados ao uso do PRP e Bio-Oss. A varredura em modo avançado utilizou a seguinte estratégia de busca: **(PRP) OR (Platelet-Rich Plasma) AND (Sinus Lift) OR (Sinus Lifting) OR (Sinus Augmentation) AND (Bio-Oss)**. A ferramenta de filtro disponível nesta mesma base de dados foi utilizada com a finalidade de dirigir a pesquisa de acordo com o foco da pesquisa. Foram selecionadas dentro desta ferramenta as modalidades de filtro descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Modalidades de filtro descritas na Tabela 1

<b>Tipos de Artigos</b>	Clinical Trial; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analyses; Multicenter Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Review
<b>Período</b>	01/01/1950 até 20/12/2015
<b>Disponibilidade de texto</b>	<i>Abstracts</i>
<b>Espécie</b>	Humanos
<b>Idioma</b>	Inglês

A análise dos títulos e resumos permitiu a seleção prévia dos trabalhos considerados pertinentes e de interesse para o presente estudo. Os artigos selecionados nessa etapa do processo foram submetidos a uma análise completa considerando os critérios de inclusão e exclusão descritos à seguir.

#### *Seleção dos estudos*

Uma seleção inicial dos estudos foi realizada a partir da leitura dos títulos e resumos pelos autores deste estudo (L.E.B.M e G.V.O.F). Os artigos considerados pertinentes foram promovidos então a uma segunda etapa de seleção, onde então foram lidos integralmente com o objetivo de se observar se cada artigo atingia os critérios de elegibilidade citados. Em situações de dúvida sobre a pertinência de determinado artigo, este também foi considerado para leitura completa. Eventuais discordâncias entre os autores foram solucionadas através de discussões e consenso entre os mesmos. Tabelas foram criadas com as principais características dos estudos. Todos os estudos que atenderam os critérios de inclusão foram selecionados.

#### *Crítérios de Inclusão*

Estudos randomizados controlados, estudos clínicos controlados, séries de casos clínicos que incluíram casos e controles em metodologia “*split-mouth*” e revisões sistemáticas da literatura foram incluídos nesta revisão sistemática.

### *Crítérios de Exclusão*

Relatos de casos clínicos, revisões narrativas da literatura, descrições de técnicas, estudos que não apresentaram grupos-controle, estudos com acompanhamento inferior a 6 meses após a intervenção, estudos envolvendo animais, estudos envolvendo o PRP isoladamente como intervenção, estudos em idiomas que não fosse o da língua inglesa e estudos que não foram claros acerca da metodologia, ou falharam em apresentarem os resultados, foram excluídos desta revisão.

### *Avaliação da qualidade dos estudos*

A qualidade metodológica dos estudos incluídos neste trabalho foi avaliada de acordo com os critérios propostos por Moraschini & Barboza (2015) sendo classificados quanto ao risco de viés. Os critérios utilizados para definir o risco de viés foram: (1) Distribuição randomizada; (2) Critérios de inclusão e exclusão para selecionar os pacientes; (3) Randomização dos pacientes e examinadores; (4) Grupos experimentais balanceados; (5) Tratamento idêntico para os grupos. Quando todos os critérios foram encontrados, o risco de viés foi classificado como baixo. Se um destes critérios não foi encontrado o risco de viés foi classificado como moderado. Se 2 ou mais critérios não forem encontrados, o risco de viés foi classificado como alto.

## **RESULTADOS**

Foram recuperados da base de dados PubMed durante a primeira etapa da pesquisa sobre o tema 189 artigos. Destes, 9 artigos atenderam os critérios de inclusão/exclusão e foram selecionados então para leitura completa. Dos artigos promovidos para a segunda etapa de seleção, 2 consistiam em estudos clínicos randomizados e controlados (MAIORANA et al., 2003; TORRES et al., 2009), 3 consistiam em estudos clínicos sem randomização (Galindo-Moreno et al., 2007; TASCHIERI & DEL FABBRO, 2011; FROUM et al., 2013), 2 consistiam em séries de casos clínicos (FROUM et al., 2002; NEVINS et al., 2009) e 1 consistia em uma revisão sistemática da literatura (ESPOSITO et al., 2006). Um artigo não foi lido integralmente pelo fato de não estar disponível e por ter sido escrito em periódico na língua italiana

(PACIFICI et al., 2003). Somente 2 artigos cumpriram todos os critérios de elegibilidade ao final da seleção e foram então promovidos para análise final. Estes foram os estudos de Torres et al., 2009 e Froum et al., 2002. As razões para exclusão de artigos foram demonstradas na Tabela 2. A relação dos estudos eleitos para análise final foi demonstrada na Tabela 3. Os critérios utilizados para análise da qualidade dos estudos e risco de viés também foram expostos na Tabela 5.

## **Resultados Primários**

### *Análises Histomorfométricas*

Todos os 2 estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentaram análises histomorfométricas de biópsias realizadas. No estudo de Torres et al. (2009), estudo clínico controlado e randomizado, as análises revelaram que a área ocupada por osso neoformado foi maior nos pacientes do grupo experimental ( $31 \pm 5\%$ ) contra  $21,3 \pm 4,5\%$  nos pacientes pertencentes ao grupo controle. O estudo de Froum et al. (2002) consistiu em uma série de 3 casos clínicos de levantamentos de seio bilaterais em que o biomaterial Bio-Oss foi utilizado isoladamente como controle em um dos lados e associado com o PRP no lado contralateral, em 2 dos 3 casos. As análises histomorfométricas demonstraram as porcentagens de osso vital nos 2 seios que receberam somente o biomaterial Bio-Oss® (13% e 32% respectivamente) e nos outros 2 seios que receberam o biomaterial Bio-Oss® associado ao PRP (15 % e 34% respectivamente). No entanto, é importante comentar que os casos foram analisados em períodos diferentes do tempo de cicatrização, porém dispostos em uma mesma tabela para leitura.

### *Análises Histológicas*

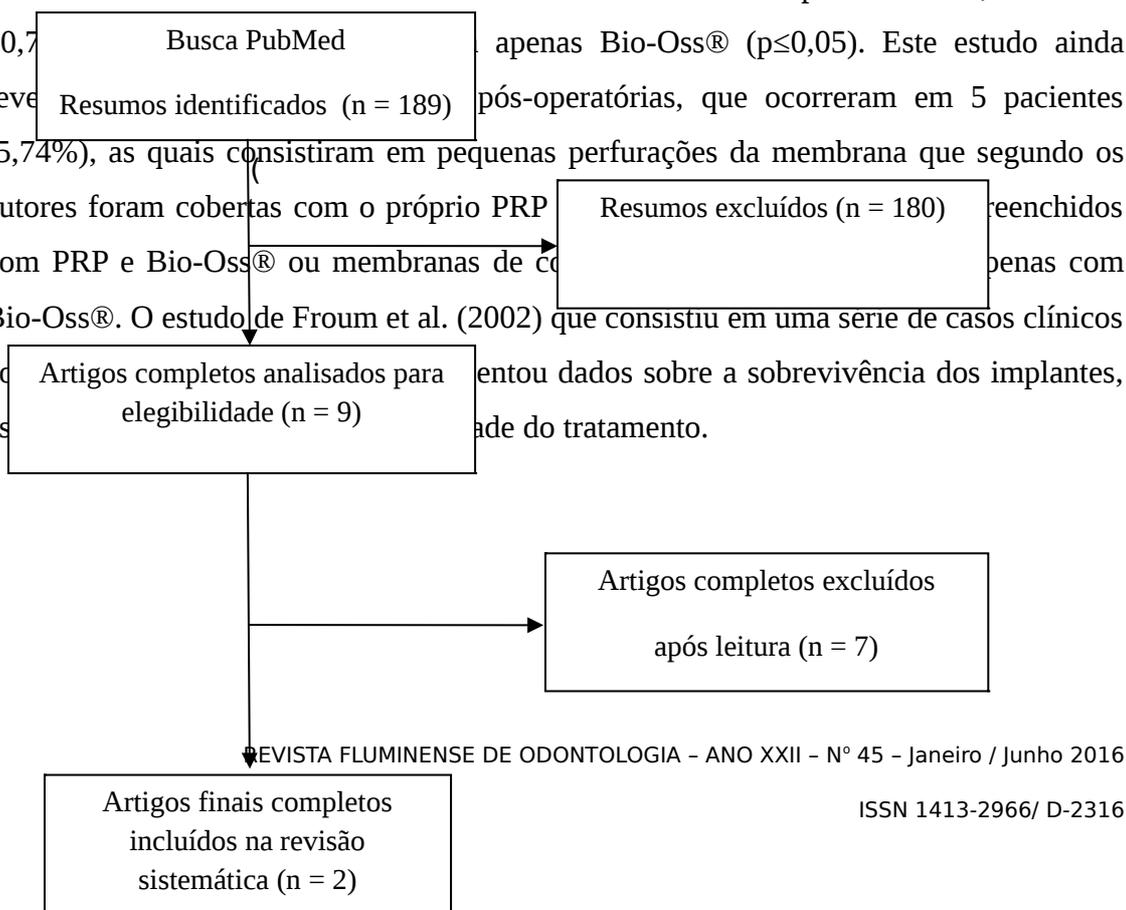
Apenas 1 dos 2 estudos incluídos apresentou descrição de análises histológicas das biópsias. O estudo de Torres et al. (2009) destacou a presença de formação óssea ao redor das partículas do biomaterial utilizado. O padrão de crescimento ósseo foi guiado pela presença das partículas do biomaterial, tendo seu início a partir do osso previamente existente na região do assoalho do seio maxilar. Pontes de osso trabeculado entre as partículas de enxerto foram observadas. O estudo de Froum et al. (2002) apresentou somente figuras de secções dos espécimes de osso corados e analisados, não comentando no texto características mais importantes observadas na parte em que trata dos resultados do estudo.

### Análises Radiográficas

No estudo de Torres et al. (2009), radiografias e tomografias computadorizadas foram realizadas antes e após 6 meses após as cirurgias. Foi avaliada a densidade óssea em ambos os grupos de estudo. Após 6 meses, as tomografias não demonstraram diferenças significativas entre os grupos experimental e controle. Em ambos os grupos a região enxertada apresentou volume adequado para a instalação de implantes e ambas os grupos apresentaram imagens radiográficas com aspecto similar. A avaliação da densidade óssea não identificou diferença significativa entre os grupos. Também não se observou diferença na altura do osso na região tratada, entre os grupos. ( $10,4 \pm 0,7\text{mm}$  PRP + Bio-Oss®/  $9,4 \pm 0,7\text{mm}$  Bio-Oss isolado). O estudo de Froum et al. em 2002 não realizou estudo radiográfico, limitando-se às análises histomorfométricas de osso vital nas regiões enxertadas no grupo teste e grupo controle.

### Resultados Secundários

No estudo de Torres et al. (2009) 7 de 286 implantes instalados falharam, sendo 5 falhas no grupo controle e 2 falhas no grupo experimental, representando uma taxa de sobrevivência dos implantes de 97,6%. Outro dado importante também revelado neste estudo foi que no grupo em que a instalação de implantes foi realizada em 2 tempos cirúrgicos e a altura subantral era menor que 4mm, os pacientes recebendo PRP associado a Bio-Oss obtiveram taxa de sobrevivência dos implantes de 98,2% contra apenas Bio-Oss® ( $p \leq 0,05$ ). Este estudo ainda revelou que as falhas pós-operatórias, que ocorreram em 5 pacientes (5,74%), as quais consistiram em pequenas perfurações da membrana que segundo os autores foram cobertas com o próprio PRP ou com membranas de colágeno preenchidas apenas com Bio-Oss®. O estudo de Froum et al. (2002) que consistiu em uma série de casos clínicos apresentou dados sobre a sobrevivência dos implantes, a duração e a qualidade do tratamento.



**Fig. 1.** Diagrama explicativo do processo de seleção de artigos.**Tabela 2.** Estudos excluídos da presente revisão sistemática.

<b>RAZÕES PARA EXCLUSÃO</b>	<b>AUTORES</b>
Ausência de grupo controle.	Nevins et al., 2009
Ausência de grupo controle / Presença de outro material de enxertia além do biomaterial (Bio-Oss) em associação com o PRP.	Galindo-Moreno et al., 2007
Não há explicação para as conclusões tomadas sobre o PRP.	Esposito et al., 2006
Ausência de grupo controle / Alguns pacientes pertencentes ao grupo experimental receberam o PRP isoladamente como intervenção.	Taschieri & Del Fabbro., 2011
Ausência de Grupo Controle.	Maiorana et al., 2003
Apenas um dos fatores de crescimento (rhPDGF) isolado é analisado no estudo.	Froum et al., 2013
Artigo não pode ser acessado para leitura completa e foi publicado em periódico na língua italiana.	Pacifici et al., 2003

**Tabela 3.** Estudos incluídos para análise final.

<b>AUTOR</b>	<b>TÍTULO</b>
Froum et al., 2002	<i>Effect of Platelet-Rich Plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: Three bilateral case reports.</i>
Torres et al., 2009	<i>Effect of Platelet-rich Plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical</i>

	<i>trial.</i>
--	---------------

**Tabela 4.** Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.

<b>Validade/Critérios de Qualidade</b>	<b>Torres et al., 2009</b>	<b>Froum et al., 2002</b>
Grupo populacional representativo	Sim (88)	Não (3)
Critérios de elegibilidade definidos	Sim	Sim
Randomização	Sim	Sim
Métodos de Randomização	Software de computador	Cara ou Coroa
Cegamento do paciente	Não informado	Não informado
Cegamento do avaliador	Sim	Não informado
Cegamento durante análise estatística	Não definido	Não informado
Perda do acompanhamento pós-operatório relatada	Não informado	Não informado
Número de desistências durante o estudo	Não informado	Não informado
Tratamento idêntico, exceto para a intervenção	Sim	Não
Cálculo do tamanho de amostra e poder da amostra	Não informado	Não informado
Resultados expressos em números/escores	Sim	Sim
Medidas de variabilidade para os resultados primários	Sim	Sim
Análise de intenção de tratar	Não informado	Não informado
Desenho do estudo	Randomizado Clínico Controlado	Série de Casos Clínicos
Validação de medições	Não informado	Não informado
Calibração do examinador	Não informado	Não informado
Informação de reprodutibilidade	Não informado	Não informado
Potencial estimado do risco de viés	Baixo	Alto

**Tabela 5.** Resultados da busca na base de dados PubMed para cada palavra-chave isoladamente utilizada no estudo acessado em 20/12/2015.

<b>PALAVRA-CHAVE</b>	<b>RESULTADOS DA BUSCA</b>
PRP	6586 artigos
Platelet-Rich Plasma	5523 artigos
Sinus Lift	525 artigos
Sinus Lifting	155 artigos
Sinus Augmentation	1387 artigos
Bio-Oss®	585 artigos

## DISCUSSÃO

Uma revisão sistemática sobre a eficácia do PRP associado ao Bio-Oss® foi realizada utilizando a base de dados PubMed como fonte de informação científica por tratar-se de uma base na qual estão incluídos periódicos com seletiva política editorial e boa representação da área da Odontologia. O objetivo deste estudo foi, utilizando estratégias de revisão sistemática, responder à seguinte pergunta específica: O Plasma Rico em Plaquetas é capaz de acelerar a regeneração óssea ou aumentar o nível ósseo

quando associado ao osso bovino inorgânico (Bio-Oss®) nas cirurgias de levantamentos de seio maxilar em humanos? A necessidade de tal estudo justifica-se pela grande controvérsia relacionada ao tema, pois, a despeito de anos de estudo do PRP e diversas publicações, algumas questões como a formulada acima, mantêm não claramente respondidas.

Neste estudo, após a seleção de 189 artigos e, avaliação de elegibilidade, apenas 2 estudos atenderam os critérios de inclusão e exclusão e foram cuidadosamente analisados. Um primeiro aspecto que pôde ser observado durante o processo de seleção de estudos foi a grande carência de trabalhos sobre a utilização do PRP associado ao Bio-Oss® em seios maxilares. Embora seja um xenoenxerto amplamente utilizado e consagrado para auxiliar o reparo ósseo em odontologia e o PRP um material autólogo conhecido e relatado na literatura há mais de 15 anos, poucos estudos com alto nível de evidência científica sobre a capacidade do PRP em melhorar o nível ósseo ou de acelerar a formação óssea quando associados o Bio-Oss ao PRP foram conduzidos até hoje. Foi possível notar que cerca de 95% dos estudos apresentaram falhas de metodologia que levaram a vieses e comprometeram a confiabilidade ou repetitividade dos estudos. De fato, em 2015, Baker destacou em editorial de um importante periódico o desperdício de 28 bilhões de dólares por ano em pesquisa não reproduzível, alertando para urgentes modificações na estratégia de pesquisa no mundo e no controle da qualidade dos estudos. A falha mais comum observada foi a ausência de grupos controle, em 4 dos 7 artigos eliminados após a leitura. Outros motivos para a eliminação de artigos também foram identificados, tais como a ausência de explicações sobre conclusões tomadas, análise isolada de apenas 1 dos fatores de crescimento presentes no PRP, presença de outros materiais de enxertia de natureza diferente e artigo escrito em idioma diferente da língua inglesa.

Ainda, é importante destacar que os dois estudos incluídos na análise apresentam deficiências importantes no que toca o detalhamento do planejamento experimental, da análise estatística, da análise dos dados, da definição de desfechos a serem analisados, da representatividade e do poder de análise da amostra, dentre outras, que são discutidos a seguir.

### *Grupo Populacional*

O estudo de Froum et al. (2002) consistiu em uma série de 3 casos clínicos com desenho “*split-mouth*”. No total, seis seios maxilares foram enxertados. Em cada caso,

1 dos seios foi utilizado como controle e o seio maxilar contralateral foi utilizado como a intervenção experimental. Analisando especificamente o aspecto representatividade da população estudada, os autores não realizaram nenhum tipo de cálculo estatístico para revelar o poder da amostra. Deste modo, parece claro que o número de participantes neste estudo não pode ser considerado representativo. O estudo de Torres et al. (2009) avaliou 87 pacientes e 144 procedimentos de levantamento de seio. Embora também não tenha sido realizado qualquer cálculo para a amostra deste estudo, parece evidente que o grupo populacional foi mais representativo e transmite maior confiabilidade ao estudo. Porém, para que isso possa ser afirmado com maior segurança e rigor, é necessário determinar o poder de análise.

#### *Desenho do estudo*

Outro aspecto relevante refere-se ao delineamento experimental, sendo o estudo de Froum et al. (2002) uma série de casos clínicos em comparação ao estudo de Torres et al. (2009) que realizou um estudo clínico randomizado e controlado. Na escala de evidência científica, casos clínicos e relatos de casos não são classificados como estudos de alta relevância. Por outro lado, estudos randomizados controlados e com grupos populacionais representativos possuem maior relevância e confiabilidade. Ficou claro nesta revisão sistemática a carência de estudos confiáveis. Ainda, importante destacar que muitos estudos não apresentaram randomização, cegamento do pesquisador quanto ao objeto da análise, grupos controle submetido, protocolo de tratamento idêntico ao experimental exceto pela ausência do que se testou. A ausência de tais requisitos aumenta o viés do estudo e contribuem para a maior controvérsia da literatura e maior risco de erro na identificação de tratamentos ou estratégias terapêuticas mais adequadas a determinado grupo de pacientes.

#### *Métodos de Obtenção do PRP*

Ao analisar este aspecto isoladamente foi possível notar que os 2 estudos não seguiram o mesmo protocolo para obtenção do PRP. Torres et al. (2009) seguiu o método preconizado por Anitua em 1999 explicando detalhadamente todo o processo enquanto Froum et al. (2002), embora tenham explicado resumidamente o protocolo utilizado, não permitindo verificar se era um protocolo reconhecido já utilizado por outros autores ou se foi desenvolvido pela primeira vez para o estudo em questão. De todo modo, o protocolo resumido apresentando não permite a adequada reprodução do

estudo, pois informações fundamentais estão ausentes. Amable et al. (2013) comprovaram que o protocolo para obtenção do PRP deve ser cuidadosamente executado, verificando que variáveis tais como força de centrifugação utilizada, tempo e número de plaquetas influenciam significativamente o desempenho clínico do PRP.

Os 2 estudos em questão apresentaram conclusões divergentes quanto a eficácia do PRP. Froum et al. (2002) afirmam que o material não foi capaz de melhorar a formação óssea de maneira estatisticamente significativa enquanto Torres et al. (2009) em seu estudo clínico randomizado e controlado concluíram que o material melhorou a capacidade de osteocondução do biomaterial, aumentando o volume de osso neoformado. Devido a diferenças na metodologia para obtenção, não foi possível saber qual conclusão é a mais confiável, pois os desfechos observados podem ter sido decorrentes de protocolo utilizado para obtenção do PRP.

#### *Protocolo Cirúrgico*

Torres et al. (2009) utilizou protocolo cirúrgico padronizado e o mesmo tipo de material para todos os pacientes. Isso facilitou a análise dos resultados e diminuiu o risco de viés. No entanto, não foi informado se um único operador realizou todas as cirurgias. Froum et al. (2002) executaram em seu estudo uma mesma técnica operatória para os 3 casos, porém para o caso 1, uma membrana BioGide® reabsorvível foi utilizada, enquanto outras membranas foram utilizadas para cobertura da janela cirúrgica e do material de enxertia nos casos 2 e 3. É importante ressaltar ainda que no caso 2, os seios maxilares foram enxertados com uma mistura de Bio-Oss® e osso autógeno em uma proporção de 95% / 5%. Este fato conduziu a mais uma possibilidade de viés para o referido estudo, tornando os resultados questionáveis.

#### *Avaliação da qualidade dos estudos*

O estudo de Torres et al. (2009) foi classificado como um trabalho com baixo risco de viés segundo os critérios adotados por Moraschini e Barboza (2015), pois apresentou uma distribuição dos pacientes randomizada por meio de software de computador, critérios de inclusão e exclusão claros, cegamento do cirurgião e do histologista examinador, protocolo e materiais idênticos usados no tratamento, exceto para a intervenção e apresentou uma distribuição balanceada dos grupos de estudo (87 pacientes, 144 seios enxertados, sendo 74 pertencentes ao grupo experimental e 70 pertencentes ao grupo controle). Por outro lado, o estudo de Froum et al. (2002) não

informou se houve randomização do tratamento nos pacientes ou cegamento dos pacientes e dos examinadores, e os protocolos e materiais usados diferiram de caso para caso. No entanto os critérios de inclusão e exclusão foram bem definidos. Este trabalho foi classificado como um estudo com alto risco de viés, devido ao fato de não preencher mais de 2 requisitos de acordo com os critérios de Moraschini e Barboza (2015). Os aspectos analisados para avaliação da qualidade dos estudos foram explicitados na tabela

## **CONCLUSÃO**

A despeito das limitações apresentadas por esta revisão sistemática da literatura constatou-se que:

- 1) Há carência de estudos sobre a eficácia da associação do PRP ao Bio-Oss em cirurgias de levantamento de seio maxilar na literatura científica atual. Os estudos disponíveis, em sua grande maioria, apresentaram falhas de metodologia que comprometeram a confiabilidade dos resultados, não permitindo conclusões bem fundamentadas em resultados.
- 2) Elementos tais como a representatividade do grupo populacional, desenho dos estudos, randomização dos pacientes, cegamento dos pacientes, cirurgiões e examinadores, distribuição balanceada dos grupos de estudo, critérios de inclusão e exclusão bem estabelecidos, entre outros são fundamentais para a confecção de trabalhos de alto grau de evidência científica em estudos clínicos.
- 3) Destarte, é evidente que novos estudos com método padronizado de obtenção do PRP, os quais devem ser adequadamente desenhados e relatados, devem ser conduzidos a fim de trazer confiança ao clínico quanto a eficácia do PRP associado ao Bio-Oss® no levantamento de seio maxilar. Estes estudos clínicos devem ser randomizados e controlados, com número de sujeitos de pesquisa representativo, protocolo cirúrgico e de materiais utilizados idênticos, exceto para o grupo controle e triplo cegamento afim de proporcionar o melhor entendimento dos efeitos do PRP associado ao Bio-Oss em levantamentos de seio maxilar e elucidação da controvérsia existente dentro da literatura da atualidade.

## **Referências Bibliográficas**

Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and

quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013; 4(3): 67

Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. [Int J Oral Maxillofac Implants.](#) 1999; 14(4): 529-535.

Arora MS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma in sinus augmentation procedures: a systematic literature review: Part II. *Implant Dent.* 2010; 19(2): 145-57.

Calasans-Maia MD, Mourão CF, Alves AT, Sartoretto SC, De Uzeda MJ, Granjeiro JM. Maxillary Sinus Augmentation with a New Xenograft: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015; (10): Suppl 2. 586-93.

Esposito M, Grusovin MG, Coulthard O, Worthington HV. The Efficacy of Various Bone Augmentation Procedures for Dental Implants: A Cochrane Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006; (21): 696-710.

Fonseca RJ, Barber HD, Matheson JD. *Oral and maxillofacial surgery.* 2<sup>a</sup> ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009.

Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Rosenberg E, Froum S, Schoor R, et al. A Histomorphometric Comparison of Bio-Oss and Platelet-Derived Growth Factor for Sinus Augmentation: A Postsurgical Assessment. *Int J Periodontics Rest Dent.* 2013; (33): 269-79.

Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Choo SC. Effect of Platelet-Rich Plasma on Bone Growth and Osseointegration in Human Maxillary Sinus Grafts: Three Bilateral Case Reports. *Int J Periodontics Rest Dent.* 2002; (22): 45-53.

Galindo-Moreno P, Avila G, Fernández-Barbero JE, Aguilar M, Sánchez-Fernández E, Cutando A, et al. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clin Oral Impl Res.* 2007; (18): 376-82.

Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122(5): 1352-60.

**Kawasumi M, Kitoh H, Siwicka KA, Ishiguro N.** The effect of

the **platelet concentration in platelet-rich plasma gel** on the **regeneration of bone**. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90(7): 966-72.

Maiorana C, Sommariva L, Brivio P, Sigurtà D, Santoro F. Maxillary Sinus Augmentation with Anorganic Bovine Bone (Bio-Oss) and Autologous Platelet-Rich Plasma: Preliminary Clinical and Histologic Evaluations. *Int J Periodontics Rest Dent.* 2003; (23): 227-35.

Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal A, Solà I, Bolibar I, Angel Expósito J, Rodrigue L, et al. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. *Transfusion.* 2009; 49(1): 44-56.

Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimelle SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich-plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg.* 1998; 85(6): 638-46

Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(4): 489-96.

Moraschini V, Barboza ESP. Effect of autologous platelet concentrates for alveolar socket preservation: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; (44): 632-41.

Nevins M, Garber D, Hanratty JJ, McAllister BS, Nevins ML, Salama M et al. Human Histologic Evaluation of Anorganic Bovine Bone Mineral Combined with Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor BB in Maxillary Sinus Augmentation: Case Series Study. 2009; (29): 583-91.

Ohya M, Yamada Y, Ozawa R, Ito K, Takahashi M, Ueda M. Sinus floor elevation applied tissue-engineered bone. *Clin Impl Oral Res.* 2005; (16): 622-629.

Pacifici L, Casella F, Ripari M. Lifting of the maxillary sinus: complementary use of platelet rich plasma, autologous bone deproteinised bovine bone. Case report. *Minerva Stomatol.* 2003; (52): 471-8.

Baker, M. Irreproducible biology research costs put at \$28 billion per year. *Nature.* 2015. doi:10.1038/nature.2015.17711

Schliephake H. Clinical efficacy of growth factors to enhance tissue repair in oral and maxillofacial reconstruction: a systematic review. *Clin Implant Det Relat Res.* 2015; 17(2): 247-73.

Taschieri S, Del Fabbro M. Postextraction Osteotome Sinus Floor Elevation Technique Using Plasma-Rich Growth Factors. *Implant Dent.* 2011; (20):

Tatum H. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am.* 1986; 30(2): 207-29.

Torres J, Tamini F, Martinez PP, Alkhraisat MH, Linares R, Hernández G, et al. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical Trial. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 677-87.

Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on Peri-implant bone regeneration. *Bone.* 2004; 34: 665-71.